مجله میکروب شناسی پزشکی ایران
سال ۱ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۶، صفحات ۲۵-۳۱

تعیین فنوتیپ های القایی مقاومت به کلیندامایسین در *استافیلوکوکوس اورئوس* و استافیلوکوکوس های کوآگولاز منفی مقاوم به متی سیلین

محبوبه نادری نسب*[۱،۲]، زهرا فرشادزاده[۱،۲]، فروغ یوسفی [۱،۲]، محمد سعید ساسان[۲]

۱) پژوهشکده بوعلی مرکز تحقیقاتی میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲) بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
نویسنده رابط: محبوبه نادری نسب، پژوهشکده بوعلی مرکز تحقیقاتی میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد ،
تلفن: ۶-۸۰۲۲۲۰۵-۰۵۱۱ فکس: ۷۶۳۶۱۸۵-۰۵۱۱ همراه: ۱۱۶۴۶۲۷-۰۹۱۵ mnaderinasab@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۹/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۰/۱۰

چکیده:

زمینه و اهداف: ماکرولیدها، لینکوزآمیدها و استرپتوگرامین B (MLS_B) به طور وسیعی در درمان عفونت های استافیلوکوکی استفاده می شوند. کلیندامایسین داروی منتخب در درمان برخی از عفونت های استافیلوکوک خصوصا عفونت های پوست و بافت های نرم است. اریترومایسین و کلیندامایسین دو کلاس معین از عوامل ضد میکروبی هستند که سنتز پروتئین را در سلول های باکتری مهار می کنند. مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش های آنتی بیوگرام معمول تشخیص داده نمی شود و بسیاری از پزشکان نیز با دیدن مقاومت به اریترومایسین از تجویز کلیندامایسین خودداری می کنند، در صورتی که همه سویه های مقاوم به اریترومایسین به کلیندامایسین مقاوم نیستند و با انجام آزمون القا استفاده یا عدم استفاده از کلیندامایسین در درمان مشخص می شود. هدف از این مطالعه تعیین فنوتیپ های القایی مقاومت به کلیندامایسین در استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین بوده است.

روش بررسی: تست القا با متد دیسک دیفیوژن انجام می شود به این صورت که یک دیسک اریترومایسین در نزدیکی دیسک کلیندامایسین روی پلیت مولرهینتون آگار قرار می گیرد و در صورتیکه ایزوله به اریترومایسن مقاوم باشد و این مقاومت به کلیندامایسین القا شده باشد یک هاله حساسیت به شکل D ایجاد می شود. در این مطالعه کلیه *استافیلوکوکوس اورئوس* و استافیلوکوک های کواگولاز منفی مقاوم به متی سیلین جهت تست القا مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها : روی ۱۲۸ نمونه *استافیلوکوک های اورئوس* و استافیلوکوک های کواگولاز منفی آزمون القا انجام شد که از بین آنها ۶ ایزوله D و یک ایزوله D^+ بودند.

نتیجه گیری: با انجام تست القا می توان ایزوله های مقاوم به اریترومایسین را که مقاومت قابل القا به کلیندامایسین دارند تشخیص داد و گزارش درستی از حساسیت این آنتی بیوتیک را گزارش کرد.

کلید واژه ها: تست القاء، کلیندامایسین، اریترومایسین، *استافیلوکوکوس اورئوس*، استافیلوکوک های کوآگولاز منفی

مقدمه:

ماکرولیدها، لینکوزآمیدها و استرپتوگرامین B (MLS_B) به طور وسیعی در درمان عفونت های استافیلوکوک استفاده می شوند. کلیندامایسین داروی منتخب در درمان برخی از عفونت های استافیلوکوکی خصوصا عفونت های پوست و بافتهای نرم است(۱). این دارو برخلاف داروهای بتالاکتام به خوبی در پوست و ساختارهای پوست نفوذ می کند و در درمان بسیار موثر است، همچنین کلیندامایسین می تواند تولید توکسین های رایج و ویرولانس فاکتورهای استافیلوکوک ها را نیز مهار کند (۲). این دارو در درمان بیمارانی که به پنی سیلین حساسیت دارند نیز استفاده می شود (۱). اغلب، پنومونی های کودکان به وسیله استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین ایجاد می شوند و درمان موثر برای این عفونت ها کلیندامایسین است (۳).

تشخیص مقاومت به ماکرولیدها، لینکوزامیدها و استرپتوگرامین B (MLS_B) امروزه در آزمایشگاه های تشخیصی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۲). زیرا مقاومت القایی به MLS_B با روش های آنتی بیوگرام معمول تشخیص داده نمی شود. عدم شناسایی مقاومت القایی به MLS_B ممکن است منجر به شکست در درمان با کلیندامایسین شود، مورد دیگر اینکه اگر همه استافیلوکوک های مقاوم به اریترومایسین را بدون انجام آزمون القا مقاوم به کلیندامایسین قلمداد کنیم و از تجویز این دارو در عفونتی که به درستی با کلیندامایسین درمان می شود پیشگیری کنیم منجر به شکست درمان می شود (۱). اریترومایسین یک ماکرولید و کلیندامایسین یک لینکوزامید است و دو کلاس معین از عوامل ضد میکروبی هستند که سنتز پروتئین را از طریق اتصال به زیر واحد ۵۰S ریبوزوم در سلول های باکتری مهار می کنند. در استافیلوکوک ها، مقاومت به هر دو عامل از طریق متیلاسیون سایت هدف ریبوزومی رخ می دهد (۳). مکانیسم ایجاد مقاومت به این آنتی بیوتیک ها بیشتر شامل دو مکانیسم زیر است:

۱) Constitutive Resistance: در این نوع مقاومت که به نام مقاومت ساختاری شناخته می شود، مقاومت به طور مشخص به وسیله ژن *msrA* ایجاد می شود. و به استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین که دارای این نوع مقاومت هستند MLS_{Bc} می گویند. در این نوع مقاومت استافیلوکوک ها به ماکرولید، لینکوزامید و استرپتوگرامین مقاوم می باشند (۱و۴).

۲) Inducible Resistance: در این نوع مقاومت که به نام مقاومت القایی شناخته می شود، مقاومت به وسیله ژن های *erm* ایجاد می شود. این ژن ها کد کننده آنزیم rRNA متیلاز هستند و این آنزیم سایت اتصال دارو را روی ۲۳ s rRNA ریبوزوم تغییر می دهد در نتیجه چون این آنتی بیوتیک ها دارای سایت اتصال یکسان هستند مقاومت به MLS_B (ماکرولید- لینکوزامید- استرپتوگرامینB) ایجاد می شود. به استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین که دارای این نوع مقاومت هستند MLS_{Bi} می گویند (۱و۴). در شرایط *in vitro* ایزوله های استافیلوکوک با مقاومت ساختاری یا Constitutive به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاومند ولی ایزوله هایی که مقاومت قابل القا یا Inducible دارند مقاوم به اریترومایسین و حساس به کلیندامایسین هستند(۵). در این نوع مقاومت باکتری تولید mRNA غیر فعال می نماید که قادر به کد نمودن متیلاز نیست این mRNA در حضور یک ماکرولید القاء کننده فعال می گردد ماکرولید القاء کننده باعث می شود که mRNA ، آرایش جدید پیدا کرده و ترجمه گردد و متیلاز ایجاد شود. ۱۴ تا ۱۵ آنتی بیوتیک گروه ماکرولیدها مانند اریترومایسین و آزیترومایسین یک القاءگر قوی می باشند در صورتیکه کلیندامایسین یک القاءگر ضعیف بوده و در حضور اریترومایسین می تواند مقاومت را نشان دهد (۶).

مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش های آنتی بیوگرام معمول تشخیص داده نمی شود و بسیاری از پزشکان نیز با دیدن مقاومت به اریترومایسین از تجویز کلیندامایسین خودداری می کنند. در صورتی که همه سویه های مقاوم به اریترومایسین به کلیندامایسین مقاوم نیستند(۲).

تست القا در شرایط *in vitro* می تواند بین استافیلوکوک هایی که مقاومت قابل القا با واسطه ژن *erm* دارند از آنهایی که مقاومت با واسطه ژن *msrA* را دارند تمایز ایجاد کند. این تست با متد دیسک دیفیوژن انجام شده و با قرار دادن یک دیسک اریترومایسین در نزدیکی دیسک کلیندامایسین روی پلیت مولرهینتون آگار انجام می شود (۱۰-۷). پس از انجام آزمون القا مسطح شدن منطقه مهاری در اطراف دیسک کلیندامایسین که در مجاورت دیسک اریترومایسین است (منطقه مهاری به شکل حرف D که سطح مسطح آن رو به اریترومایسین می باشد) به عنوان نتیجه مثبت در نظر گرفته می شود و نشان می دهد که اریترومایسین به عنوان یک القاگر توانسته است تا مقاومت به کلیندامایسین را القا کند (۱۱).

مواد و روش ها:

در ژانویه ۲۰۰۴، NCCLS روش استاندارد برای تست القای کلیندامایسین توصیه نمود که در این روش دیسک کلیندامایسین در

فاصله ۲۶-۱۵ میلیمتری از دیسک اریترومایسین به روش دیسک دیفیوژن قرار می گیرد (۱۲).

ایزوله های باکتریایی: در این مطالعه کلیه نمونه های رسیده به آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان امام رضا(ع) و کلینیک ویژه امام رضا(ع) که به تشخیص *استافیلوکوکوس اورئوس* یا استافیلوکوک های کواگولاز منفی می رسیدند جمع آوری شده و از نمونه رسیده ابتدا یک کشت مجدد روی محیط بلادآگار انجام می شد سپس روی این ایزوله ها مجددا تست های تشخیصی شامل کاتالاز، کواگولاز، تست تخمیر مانیتول و DNase انجام می شد تا نوع استافیلوکوک تایید گردد. تعداد کل نمونه های مورد آزمایش ۱۳۷ عدد بود پس از تأیید نوع استافیلوکوک مقاومت به متی سیلین با استفاده از دیسک اگزاسیلین روی محیط مولر هینتون با روش آگار دیسک دیفیوژن انجام می گرفت. ازمیان ۱۳۷ نمونه ۹ مورد به متی سیلین حساس بودند که از مطالعه حذف شدند. در نتیجه ۱۲۸ نمونه مقاوم به متی سیلین انتخاب و آزمون القاء روی این نمونه ها انجام گرفت.

۱۲۸ استافیلوکوک که جهت آزمون القا انتخاب شده بودند شامل ۴۶ نمونه زخم، ۳۳ نمونه خون، ۱۲ نمونه مجرا، ۱۲ نمونه مایع نخاع، ۱۰ نمونه ادرار، ۹ نمونه واژن، ۳ نمونه اسپرم، ۲ نمونه حلق و یک نمونه پرینه بود. پس از انجام تست های بیوشیمیایی ۹۶ نمونه استافیلوکوک کواگولاز منفی و ۳۲ نمونه *استافیلوکوکوس اورئوس* تشخیص داده شدند.

انجام آزمون القا: هر یک از ایزوله های مقاوم به متی سیلین در محیط تریپتی کیز سوی براث کشت شده و پس از انکوباسیون و رسیدن به غلظت ۰/۵ مک فارلند توسط سواب آغشته به باکتری (با غلظت ۰/۵ مک فارلند) روی پلیت مولرهینتون آگار کشت سفره ای انجام شد. روی هر پلیت دیسک کلیندامایسین (۲ میکروگرمی) را در فاصله ۲۶-۱۵ میلیمتری از دیسک اریترومایسین (۱۵ میکروگرمی) به صورت مرکز به مرکز قرار می گرفت و پتری اینکوبه می گردید.

مسطح شدن منطقه مهاری در اطراف دیسک کلیندامایسین که در مجاورت دیسک اریترومایسین است (منطقه مهاری به شکل حرف D) به عنوان نتیجه مثبت در نظر گرفته می شد. ضمنا در اطراف دیسک اریترومایسین غالباً منطقه حساسیتی مشاهده نمی شد زیرا ایزوله باید مقاوم به اریترومایسین باشد و نشان می دهد که اریترومایسین به عنوان یک القاگر توانسته است تا مقاومت به کلیندامایسین را القا کند. تست القا به آزمایشگاه کمک می کند تا برای ایزوله های مقاوم به اریترومایسین حساسیت به کلیندامایسین را زمانی که تست القا منفی باشد گزارش دهند (۱۱).

NCCLS برای کنترل کیفی آزمون القا کلیندامایسین استفاده از سویه های ATCC که دارای ژن *erm* است را توصیه می کند (۱۱). در این مطالعه نیز از سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* ۲۹۲۱۳ ATCC بعنوان کنترل مثبت استفاده شده است .

یافته ها:

شروع مطالعه از فروردین ماه سال ۱۳۸۵ می باشد. در این مطالعه پس از انجام آزمون القاء بر روی ۱۲۸ ایزوله، فنوتیپ D zone در ۶ ایزوله (۴/۷٪) (یک ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۵ ایزوله استافیلوکوک کواگولاز منفی بودند) مشاهده شد. این ایزوله ها دارای یک منطقه مهاری شفاف در اطراف دیسک کلیندامایسین با یک لبه مسطح در مجاورت دیسک اریترومایسین بودند (شکل ۱). در یک ایزوله فنوتیپ D^+ مشاهده شد به این صورت که منطقه مهاری دارای سطح مسطح در مجاورت دیسک اریترومایسین بود اما کلونی های ریز مشخصی از لبه منطقه مهاری تا دیسک کلیندامایسین وجود داشت (شکل۱). ۱۷ ایزوله به اریترومایسین مقاوم و به کلیندامایسین حساس بودند اما منطقه مهاری حاصل مسطح نبود (فنوتیپ منفی). در ۱۰ ایزوله رشد در اطراف هر دو دیسک مشاهده شد و دارای فنوتیپ Hazy D zone (HD phenotype) بودند یعنی علاوه بر رشد ضعیف یک دست در زون حاصل یک لبه مسطح نیز در مجاورت دیسک اریترومایسین وجود داشت. فنوتیپ HD نشان دهنده القا نیست ولی نشان دهنده مقاومت به کلیندامایسین است.۳۱ ایزوله مقاومت ساختاری به اریترومایسین و کلیندامایسین را نشان دادند یعنی رشد در اطراف دو دیسک بدون وجود زون مهار داخلی را داشتند (فنوتیپ R). در ۶۳ ایزوله نیز زون بزرگی از مهار(حساسیت) در اطراف هر دو دیسک کلیندامایسین و اریترومایسین مشاهده شد (فنوتیپ S). دامنه قطر داخلی منطقه مهاری اریترومایسین و کلیندامایسین در ایزوله هایی که فنوتیپ D یا D^+ داشتند مشابه بود. در این دو فنوتیپ معمولاً منطقه مهاری در اطراف دیسک اریترومایسین مشاهده نشد و به اریترومایسین مقاوم بودند (جدول شماره۱).

نتایج آزمون القای کلیندامایسین فنوتیپ D دارای منطقه مهاری با یک سطح مسطح مشخص در مجاور دیسک اریترومایسین با منطقه مهاری شفاف بود ولی فنوتیپ D^+ دارای کلونی های ریز در منطقه مهاری بود. مسئله قابل توجه این است که وقتی کلونی های ریز

درون این منطقه مهاری را مجدداً تست نمودیم متوجه شدیم که این استافیلوکوک ها به طور ساختاری به کلیندامایسین مقاومند، در حالیکه هیچ مشخصه ای برای جدا کردن فنوتیپ D از D^+ وجود ندارد. بدین سان ضروری است که میکروبیولوژیست ها هر دو فنوتیپ را به عنوان نتایج تست مثبت تست D گزارش دهند.

از آنجا که کلیندامایسین یک داروی انتخابی مناسب در درمان عفونت های استافیلوکوکی کودکان می باشد ما بر آن شدیم تا نتایج حاصل از ۱۰ ایزوله بدست آمده از بخش اطفال را ارائه دهیم. اما از آنجا که تعداد نمونه بخش اطفال در این بررسی کافی نیست بنابراین برای رسیدن به نتیجه قابل اعتماد نیاز به بررسی جامع تری وجود دارد (۱۳و۱۴).

ایزوله های بخش اطفال از مایع نخاع یا خون جدا شده بودند. ۵ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۵ ایزوله استافیلوکوک کواگولاز منفی بودند. از این ۱۰ نمونه ۷ نمونه به متی سیلین مقاومت نشان دادند که ۴ نمونه استافیلوکوک اورئوس و ۳ نمونه دیگر استافیلوکوک کواگولاز منفی بودند. در این ۷ نمونه ۶ نمونه فنوتیپ حساس و فقط یکی از آنها که *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده از خون یک نوزاد پسر بود فنوتیپ مقاوم را نشان داد و فنوتیپ D یا D^+ مشاهده نشد.

جدول۱ : نتایج فنوتیپ های به دست آمده از کلیه نمونه ها

پارامتر	فنوتیپ D	فنوتیپ D+	فنوتیپ Neg	فنوتیپ HD	فنوتیپ R	فنوتیپS
تعداد ایزوله	۶	۱	۱۷	۱۰	۳۱	۶۳
قطر متوسط هاله حساسیت به اریترومایسین (حداکثر–حداقل)	۷ (۶–۸)	۵	۷ (۶–۸)	۵ (۵)	۷ (۶–۸)	۲۵ (۲۰–۳۰)
قطر متوسط هاله حساسیت کلیندامایسین (حداکثر – حداقل)	۲۳ (۲۰–۲۶)	۲۳	۲۳ (۲۰–۲۶)	۶ (۶)	۷ (۶–۸)	۲۶ (۲۳–۳۰)

شکل ۱: شکل سمت راست فنو تیپ D+ و شکل سمت چپ فنوتیپD را نشان می دهد

بحث:

MLS_B کلاس های مهم آنتی بیوتیکی در درمان کوکس های گرم مثبت هستند. مکانیسم مقاومت به این آنتی بیوتیک ها مداخله در اتصال این داروها به هدف خود در روی ریبوزوم است. این کار با مداخله ژن های *erm* صورت می گیرد. این ژن باعث مقاومت متقاطع بین MLS_B ها می شود. در استافیلوکوک های مقاوم به اریترومایسین ممکن است مقاومت القایی به کلیندامایسین رخ دهد و این مقاومت القایی با روش های معمول آنتی بیوگرام قابل تشخیص نیست. آزمون القا یا D-Zone test روشی است که به وسیله آن می توان مقاومت القایی به کلیندامایسین را تشخیص داد(۱).

O'Sullivan و همکـاران در سال ۲۰۰۶ فنوتیپ و ژنوتیپ ایزوله های D را با هم مقایسه کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که از بین ۱۸۰ ایزوله با فنوتیپ D ،۱۷۷ مورد دارای ژن های *erm* و ۳ مورد دارای ژن های *erm/msrA* بودند (۱۵).

برای آزمایشگاه های بالینی تمایز بین ایزوله های MLS_B (دارای مقاومت قابل القا وابسته به ژن های *erm* ، فنوتیپهای D & D+) و ایزوله های مقاوم وابسته به ژن *msrA* (فنوتیپهای منفی) جهت درمان با کلیندامایسین برای درمان بیمارانی که دارای ایزوله استافیلـوکوکوس اورئوس بـا مقاومت قـابل القا بـه کلیندامایسین می باشد ضروری است. اخیرا NCCLS توصیه کرده است که دو دیسک کلیندامایسین و اریترومایسین در فاصله ۲۶-۱۵ میلیمتری از هم قرار گیرند(۱۶)، اما بعضی از محققین پیشنهاد می کنند که فاصله بیش از ۲۸ mm برای استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک های کواگولاز منفی کارایی دارد (۱۷و۱۸). ما در این تحقیق ابتدا از فاصله ۲۵ تا ۲۸ mm استفاده نمودیم اما متوجه شدیم که این فاصله تفسیر نتایج را مشکل می کند، ما آزمون تجربی فاصله را روی استافیلوکوک های کواگولاز منفی متمرکز نمودیم و متوجه شدیم که بهترین جواب را زمانی که فاصله دو دیسک بین ۲۰-۱۵ میلیمتر است می گیریم. Frank و همکاران نیز از فاصله ۲۰ میلیمتر استفاده نمودند (۱۳) ما نیز در مطالعه خود از همین فاصله در آزمایشات استفاده نمودیم. در این مطالعه پس از انجام تست های تاییدی ۳۲ *استافیلوکوک اورئوس* و ۹۶ استافیلوکوک کواگولاز منفی که از نمونه های مختلف بالینی جدا شده بودند مورد آزمایش قرار گرفتند؛ شیوع فنوتیپ D در بین ۱۲۸ ایزوله ۶ مورد (۴/۷٪) بود.

در مطالعه ای که در سال ۱۹۸۷ توسط Warren و همکاران روی ۳۳۲ نمونه استافیلوکوک انجام گرفت، ۳۸ ایزوله یعنی ۱۱/۵٪ دارای مقاومت القایی بودند و فنوتیپ D را نشان دادند (۱۹).

Fiebelkorn و همکاران در سال ۲۰۰۳ میلادی در مطالعه ای از ۱۱۴ *استافیلوکوکوس اورئوس* جدا شده مقاوم به اریترومایسین ۳۳ مورد مقاومت القایی به کلیندامایسین را نشان دادند و اظهار داشتند که روش دیسک گذاری ساده ۹۷ درصد در پیدا کردن استافیلوکوک اورئوس مقاوم به کلیندامایسین حساسیت دارد (۱).

Steward و همکاران در سال ۲۰۰۵ میلادی در آزمایشات خود جهت تشخیص مقاومت القایی ۵ فنوتیپ القایی را شناسایی کردند که عبارتند از:D،D^+ ، HD,R,S و فنوتیپ های D وD^+ را به عنوان فنوتیپ القایی در نظر گرفتند که از ۱۲۸ نمونه مورد بررسی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین ۲۱ نمونه(۱۶/۴٪) فنوتیپ D ، ۱۷ نمونه (۱۳/۲٪) فنوتیپ D^+ و ۳۳ نمونه (۲۵/۷٪) فنوتیپ HD (Hazy D zone) بودند (۱۱).

Schreckenbergerl و همکاران در سال ۲۰۰۴ میلادی در دو بیمارستان *استافیلوکوکوس اورئوس های* مقاوم به متی سیلین (MRSA) را مورد بررسی قرار دادند که از ۲۰۳ ایزوله MRSA در بیمارستان اول ۱۴ مورد(۷٪) و در بیمارستان دوم از ۲۴۹ ایزوله MRSA ۳۰ مورد (۱۲٪) دارای فنوتیپ D^+ بودند (۲۰).

Jorgensen و همکاران در سال ۲۰۰۳ میلادی مقاومت القایی کلیندامایسین را با دو روش دیسک دیفیوژن آگار و VITEK در محیط مایع با هم مقایسه کردند. در این مطالعه از بین ۷۵ *استافیلوکوکوس اورئوس*، ۲۲ مورد مقاومت القایی به کلیندامایسین را با روش دیسک دیفیوژن آگار نشان دادند در حالیکه توسط روش VITEK حتی در یک مورد مقاومت القایی مشخص نشد. آنها نتیجه گرفتند که مقاومت القایی کلیندامایسین فقط با روش دیسک دیفیوژن روی محیط مولرهینتون قابل بررسی است (۸).

Delialiogly و همکاران در سال ۲۰۰۴ میلادی در بین ۵۲۱ نمونه استافیلوکوک که عبارت بودند از ۲۳۰ *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۲۹۱ استافیلوکوک کواگولاز منفی میزان شیوع فنوتیپ D را در بین *استافیلوکوک اورئوس* ۷/۸٪ و در بین استافیلوکوک های کواگولاز منفی ۱۴/۷٪ ارزیابی کردند (۲۱) که در مطالعه حاضر نیز شیوع فنوتیپ D در بین استافیلوکوک های کوآگولاز منفی بیشتر بود.

بعضی محققین این آزمون را روی ایزوله های حساس به کلیندامایسین و مقاوم به اریترومایسین انجام داده اند اما برخی

دیگر تست D zone را قبل از مشخص شدن نتایج مقاومت اریترومـایسین و کلیندامـایسین روی پلیت تست حساسیت انجام می دهند، ما نیز چون قبل از مشخص شدن این نتایج آزمون القا را انجام دادیم توانستیم فنوتیپ های حساس، مقاوم و منفی را نیز در مطالعه خود داشته باشیم.

نتیجه گیری:

با توجه به اینکه شیوع مقاومت القایی در مناطق مختلف متفاوت است و سادگی و کم هزینه بودن و بالا بودن میزان حساسیت این تست ساده همچنین اهمیت تشخیص مقاومت القایی در موفقیت درمان عفونت های استافیلوکوکی، توصیه می گرددD Zone Test به صورت روتین در گزارش آنتی بیوگرام آزمایشگاه گنجانده شود.

تقدیر و تشکر:

با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که بودجه انجام این تحقیق را تأمین نموده است.

فهرست مراجع:

1. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, *J Clin Microbiol* 2003; **41**:4740–4.
2. Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned?, *Clin Infect Di*s 2005; **40**:280-5.
3. Marcinac J F, Frank AL. Treatment of Community- acquired methicillin- resistance *Staphylococcus aureus* in children, *Curr Opin Infect Dis* 2003; **16**:265-9.
4. Turng J. Detection and Interpretation of Macrolid- Lincosamide- Streptogramin Resistance among staphylococcus with Phoenix Automated Microbiology System and BDXpert System, As presented at the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ECCMID), Copenhagen, 2005.
5. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis* 2002; **34**:482–92.
6. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemothe* 2001; **48:**315–6.
7. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; **37:** 1257–60.
8. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Fiebelkorn KR. Detection of inducible clindamycin resistance of Staphylococcus in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2004; **42:**1800-2.
9. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware K, Cushion N, Cavuoti D, *et al.* Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **46:**2283-8.
10. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med* 1976; **60:**419–25.
11. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, *et al.* Testing for Induction of Clindamycin Resistance in Erythromycin-Resistant Isolates of *Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol.* 2005; **43:**1716-21.
12. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 12th informational supplement. NCCLS document M100-S14. Wayne, PA: NCCLS,2004
13. Frank AL., Marcinak JF, Mangat P D, Schreckenberger PC. Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18:**993-1000.
14. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio LT, Kelkar S, Schreckenberger PC,*et al.* Clindamycin treatment of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; **21:**530-4.

15. O'Sullivan VM, Cai y, Kong F, Zeng X, Gilbert GL. Influence of disk separation distance on accuracy of the disk approximation test for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus* spp, *J Clin Microbiol* 2006; **44:**4072–6.
16. Thakker-Varia S, Jenssen WD, Moon-McDermott L,Weinstein MP, Dubin DT. Molecular epidemiology of macrolides-lincosamides streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; **31:**735–43.
17. Sanchez ML, Flint KK, Jones RN. Occurrence of macrolide lincosamide-streptogramin resistances among staphylococcal clinical isolates at a university medical center. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; **16:**205-13.
18. Westh H, Hougaard DM, Vuust J, Rosdahi VT. Prevalence of *erm* gene classes in erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated between 1959 and 1988. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39:**369-73.
19. Jenssen WD,Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP. Prevalence of Macrolides-Lincosamides-Streptogramin B Resistance and erm Gene Classes among Clinical Strains of Staphylococci and Streptococci, *Antimicrob Agents Chemother* 1987; **31:**883-8.
20. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2004; **42:**2777-9.
21. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples, *Jpn J Infect Dis* 2005;**58:**104-6.